

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

**Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente  
im Meerschweinchenherzen unter Kontroll-  
bedingungen und Strophanthineinwirkung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von  
**Charlotte Menz**  
aus Tambach-Dietharz

Mainz 1973

1974





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552619\\_0014](https://archive.org/details/IA41552619_0014)



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

**Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente  
im Meerschweinchenherzen unter Kontroll-  
bedingungen und Strophanthineinwirkung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von  
**Charlotte Menz**  
aus Tambach-Dietharz

M a i n z 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. U. Wollert

Referent: Prof. Dr. W. Klaus

Korreferent: Prof. Dr. R. Krebs

Tag der mündlichen Prüfung: 6.3.1974

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                       | <u>Seite</u> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Einleitung                                                            | 1            |
| Methoden                                                              | 3            |
| Versuchsanordnung                                                     | 3            |
| Versuchsdurchführung                                                  | 4            |
| Versuchsauswertung                                                    | 5            |
| Statistische Auswertung der Versuche                                  | 7            |
| Ergebnisse                                                            | 9            |
| Funktionelle Charakterisierung der Präparate                          | 9            |
| Verhalten des myokardialen Ca-Haushaltes unter<br>Kontrollbedingungen | 10           |
| Beeinflussung des myokardialen Ca-Haushaltes<br>durch Strophanthin    | 13           |
| Diskussion                                                            | 15           |
| Einfluß von Strophanthin auf den Ca-Haushalt                          | 18           |
| Zusammenfassung                                                       | 21           |
| Literatur                                                             | 23           |
| Lebenslauf                                                            |              |

## E i n l e i t u n g

Intensive Studien des myokardialen Ca-Haushaltes haben in den letzten Jahren eine Fülle von Hinweisen darauf gebracht, daß das celluläre Ca in verschiedenen subcellulären Verteilungsräumen vorzuliegen scheint. Obwohl heute angenommen werden kann, daß für die Vorgänge bei der Kontraktion nur das ionisierte Ca in der Zelle von Bedeutung ist (KAVALER 1959, 1962; LANGER et al. 1963; MORAD et al. 1968; NIEDERGERKE 1963; WINEGRAD et al. 1962; WOOD et al. 1969), scheinen an der Regulation der Ca-Konzentration in dieser Fraktion verschiedene Mechanismen beteiligt zu sein. So sprechen einige Untersuchungen dafür, daß verschiedene positiv inotrope Substanzen ihre Wirkung durch einen Angriff an unterschiedlichen Stellen im cellulären Ca-Stoffwechsel entfalten. Die Erhöhung der unmittelbar für die Kontraktion zur Verfügung stehenden, freien Ca-Ionenkonzentration kann einerseits auf einen gesteigerten Ca-Influx während des Aktionspotentials - z.B. bei den Katecholaminen (GROSSMAN et al. 1964; REUTER 1965/66; REUTER et al. 1967) - andererseits aber auch auf eine Zunahme der Austauschbarkeit (und damit Verfügbarkeit) des intracellulären Ca - z.B. bei den Herzglykosiden (KLAUS et al. 1962; LÜLLMANN et al. 1962) - zurückgeführt werden.

Die genaue Lokalisation von Veränderungen im myokardialen Ca-Haushalt ist oft aus methodischen Gründen schwer vorzunehmen. Zwar sind z.B. mit neueren elektrophysiologischen Methoden Veränderungen des transmembranösen Ca-Fluxes während des Aktionspotentials zu erfassen (REUTER 1967), doch können deren mögliche Auswirkung auf den intracellulären Ca-Haushalt nur mit zusätzlichen Messungen der Isotopen-Aufnahme und -Verteilung beurteilt werden. Leider wurde bei derartigen Untersuchungen oft nur die gesamte Aufnahme oder Abgabe von radioaktivem Ca, nicht jedoch der Ca-Netto-Gehalt bzw. die Größe einzelner Ca-Kompartimente bestimmt (z.B. WINEGRAD et al. 1962; HOLLAND et al. 1961; NIEDERGERKE 1957, 1963; LÜLLMANN et al. 1962). Auch in den wenigen kinetischen Untersuchungen des myokardialen Ca-Stoffwechsels sind bisher an isolierten Herzteilen - wie Vorhofpräparaten und Papillarmuskeln - nur getrennt in Auflade- und

Entlade-Experimenten vereinzelt auch die Größe der Ca-Kompartimente sowie die Geschwindigkeiten ihres Austausches ermittelt worden (Lit. s. LANGER 1964, LANGER et al. 1963, 1967, TEIGER et al. 1967, BAILEY et al. 1968, SHALBURNE et al. 1967). Da auch in diesen Versuchen oft ebenfalls keine Bestimmung des Ca-Netto-Gehaltes der Präparate vorgenommen wurde, sind genauere Aufschlüsse über die Bedeutung der einzelnen Kompartimente im Gesamt-Ca-Haushalt nicht erhalten worden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, an isolierten Herzen durch Kombination der Bestimmung der  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe-Kinetik mit der Erfassung des Ca-Netto-Gehaltes der Herzen eine quantitative Analyse der Ca-Kompartimente vorzunehmen. Dabei sollten Messungen der  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe-Kinetik nach verschiedenen Äquilibrierungszeiten mit radioaktivem Ca durch Extrapolation der einzelnen, kinetisch sehr unterschiedlich verhaltenden Ca-Kompartimente auf das Ende der Aufladezeit gleichzeitig die  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme-Kinetik erfassen lassen, die sich aufgrund methodischer Schwierigkeiten (bedingt durch die Kontamination des Extracellulär-raumes und den Verlust schnellaustauschender Ca-Frak-tionen beim inaktiven Spülen) bisher nicht exakt ermitteln ließ.

## M e t h o d e n

### Versuchsanordnung:

Mit Heparin (10 mg/kg i.p.) vorbehandelte Meerschweinchen (250-320 g Körpergewicht) wurden durch Nackenschlag getötet, die Herzen rasch entnommen, in Carbogen (= 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) - begaste Tyrodelösung verbracht und die Aorta kanuliert. Nach Entfernen des rechten Vorhofes mit dem Sinusknoten (zur Herabsetzung der spontanen Schlagfrequenz) wurden die isolierten Herzen an die Versuchsapparatur angeschlossen und während der gesamten Versuchsperiode volumenkonstant (10 ml/min, Desaga-Schlauchpumpe) über die Aorta perfundiert. Als Perfusionsmedium diente eine carbogengesättigte geringfügig modifizierte Tyrodelösung (Na<sup>+</sup> 149, K<sup>+</sup> 5,4, Ca<sup>++</sup> 0,9, Mg<sup>++</sup> 1,05, Cl<sup>-</sup> 145, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> 0,42, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 11,9, Glucose 11, mM/l), der zur Bindung von Schwermetallspuren 0,05 mM EDTA, und zur Ermittlung des "Extracellulärtraumes" 100 mg% Inulin zugesetzt war. Die Versuchstemperatur betrug 37°C. Zur Entfernung von Schwebeteilchen aus dem Perfusionsmedium war vor der Aortenkanüle ein Filter (Millipore Prefilter AP 20) eingebaut, der zusammen mit einem vorgeschalteten Blasenfang die von der Schlauchpumpe herrührenden Pulsationen des Perfusionsstromes stark abschwächte. Die Versuchsapparatur enthielt zwei derartige Kreisläufe, in denen die Lösungen fortlaufend zirkulierten und die mittels eines 5-Wegehahnes wechselweise an die Aortenkanüle angeschlossen werden konnten. Durch diese Anordnung war ein rasches Umschalten auf verschiedene Perfusionsmedien bei relativ kleinem Totraum (ca. 1 ml) möglich.

Die funktionelle Charakterisierung der Präparate wurde durch Messung einiger mechanischer und metabolischer Parameter vorgenommen. Als Maß für die Kontraktionskraft der Herzen wurde der intraventrikuläre Druck und dessen 1. Differentialquotient (dP/dt) verwendet. Die Messung erfolgte über einen durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel eingeschobenen Ballonkatheter (max. 5 mm Durchmesser) mit einem Statham-Druckaufnehmer (P 23 AC), die Differenzierung wurde mit einem RC-Glied mit einer Zeitkonstante von 0,1 msec vorgenommen. Diesen Größen wurden fortlaufend mit einem Direktschreiber (Helcoscriptor He 86, Fa. Hellige) registriert.

In Vorversuchen wurde gleichzeitig noch die Sauerstoffextraktion aus dem Coronarperfusat (nach Kanulierung der A. pulmonalis und Unterbindung der Abgänge des rechten Vorhofes) mit einem früher beschriebenen polarographischen Verfahren (KLAUS et al. 1968) fortlaufend ermittelt.

Die Herzen wurden konstant elektrisch gereizt (2 Hz, 4 msec, 40 V, Grass Stimulator SM 5), wobei die Metallfassungen der Aortenkanüle und des intraventrikulären Druckkatheters als Elektroden dienten.

#### Versuchsdurchführung:

Die Herzen wurden zunächst 20 min mit inaktiver Tyrodelösung perfundiert, dann wurde für unterschiedlich lange Perioden (2, 5, 10, 30 oder 60 min) auf eine  $^{45}\text{Ca}$ -haltige Tyrodelösung (0,6  $\mu\text{C}/\text{ml}$ ) umgeschaltet ("Aufladung") und anschließend wieder mit inaktiver Tyrodelösung einheitlich 60 min perfundiert ("Entladung"). Bei einem Teil der Versuche war in all diesen Lösungen eine positiv inotrop wirkende Strophanthinkonzentration von  $1,5 \times 10^{-7}$  M enthalten. Die Einwirkungsdauer von Strophanthin wurde durch Variation des inaktiven Vorlaufes in allen Versuchen konstant gehalten (120 min). Das Perfusat wurde mit einem Fraktionensammler (Gilson MDIC) in Minutenabständen gesammelt, die darin enthaltene  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität in 0,5 ml-Anteilen szintillationsspektrometrisch gemessen (Bray-Scintillator, Packard Tricarb). Zur quantitativen Erfassung des Systemtotraumes (Kanüle, Gefäße etc.) wurde gegen Ende der Aufladepériode Dextranblau (Molekulargewicht  $\approx$  2 Millionen, Pharmacia-Uppsala) in das radioaktive Perfusionsmedium infundiert (Endkonzentration = 0,2 mg/ml) und anschließend dessen Auswaschen aus dem System nach Umschalten auf inaktive Lösung durch photometrische Messung (Photometer Eppendorf, Filter 691 nm) verfolgt.

Nach Beendigung des Versuches wurden die Herzen in mehrere Teile zerlegt, diese nach einem standardisierten Verfahren mit Filterpapier abgepreßt und anschließend das Feuchtgewicht bestimmt. In einem Teil wurde nach Aufschluß des Gewebes durch Verreiben in Somogyi-Lösung und KOH der Inulingehalt mit der Anthronmethode (KLAUS 1967) bestimmt. Andere

Muskeln wurden zur Messung des Wassergehaltes (nach 24 Stunden Trocknen bei 110°C) und nach Versetzung mit einem Säuregemisch (gleiche Teile  $\text{HNO}_3$  und  $\text{HClO}_4$ ) zur Bestimmung der im Muskel noch vorhandenen  $^{45}\text{Ca}$ -Menge, sowie der myokardialen Ca-Konzentration (v. HATTINGBERG et al. 1965) verwendet.

#### Versuchsauswertung:

Zur Erfassung des Zeitverlaufes der  $^{45}\text{Ca}$ -Konzentrationsänderung im Herzmuskel während der Entladeperiode wurde zu der im Muskel nach 60 min Entladung enthaltenen Restaktivität die ins Perfusat abgegebene  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität in Minutenabständen kumulativ hinzu addiert. Die am Aufladeende (= Entladezeitpunkt Null) im System vorhandene Gesamtaktivität wurde zum besseren Vergleich meistens gleich 100 gesetzt und die übrigen Werte in Prozent davon errechnet.

Die Darstellung der Entladekurven im halblogarithmischen System (Abb. 1) ergab einen gekrümmten Verlauf, der auf eine Beteiligung mehrerer Exponentialprozesse schließen ließ. Eine graphische Analyse (SOLIMON 1960; RESCIGNO u. SEGRE 1969) durch Subtraktion der jeweils längsten Exponentialkomponente von der gesamten Kurve unter Zugrundelegen der aus den linearen Abschnitten errechneten Regressionsgeraden ermöglichte die quantitative Erfassung unterschiedlich schnell austauschender Ca-Kompartimente. Aus der Steilheit der Kurven wurden die Geschwindigkeitskonstanten ( $k_n = \ln 2/\text{Halbwertszeit}$ ) der einzelnen Prozesse, aus den Schnittpunkten mit der Ordinate und der bekannten spezifischen Aktivität der Aufladeproduktion die Größe der einzelnen Kompartimente (in  $\mu\text{M Ca/g Feuchtgewicht}$ ) errechnet. Durch Subtraktion der im jeweiligen Zeitintervall erhaltenen  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität von der Gesamtaktivität im System zu Entladebeginn und bei Berücksichtigung des in jeder Periode ermittelten Ca-Gehaltes war es möglich, eine vollständige Bilanz des myokardialen Ca-Gehaltes und eine Berechnung der insgesamt austauschenden Ladungen vorzunehmen. Zur Erfassung der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahmekinetik wurde die gewöhnliche Analyse der  $^{45}\text{Ca}$ -Entladekurven bei verschieden lang ab  $^{45}\text{Ca}$ -haltiger Lysoch-perfundierter Herzen vorgenommen und die daraus

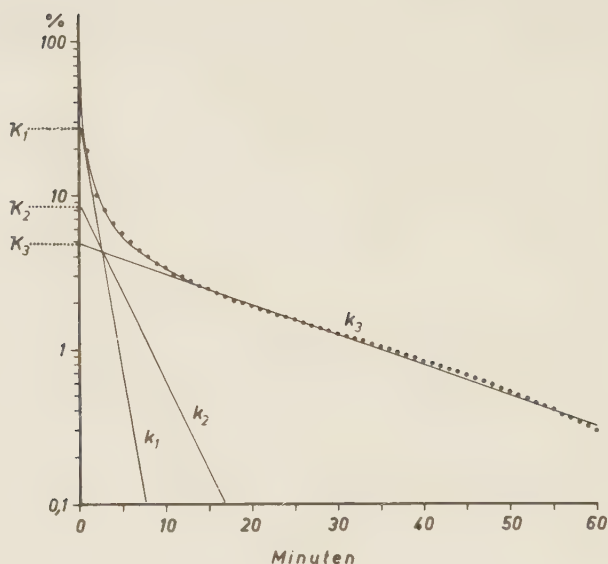


Abb. 1:

Beispiel zur graphischen Analyse des Zeitverlaufes der  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität im isolierten Meerschweinchenherzen während einer Entladeperiode von 60 min.

Auf der Ordinate ist in logarithmischem Maßstab die  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität im Herzmuskel in % des Wertes zum Ende einer  $^{45}\text{Ca}$ -Aufladeperiode, auf der Abszisse linear die Zeit der Entladung angegeben.

Angedeutet sind die durch Extrapolation gewonnenen Ca-Kompartimente ( $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ ) sowie deren unterschiedliche Austauschgeschwindigkeiten ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ).

gewonnenen Werte für die Größe der einzelnen Kompartimente in Abhängigkeit von der Aufladedauer aufgetragen, wie dies in Abb. 2 schematisch für die langsame Komponente und die Gesamtaktivität bei 3 verschiedenen Aufladezeiten dargestellt ist. Nach Transformation der Werte in ein halblogarithmisches System ließen sich für die  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme in die einzelnen Kompartimente ebenfalls Geschwindigkeitskonstanten ermitteln, unter der Annahme, daß die gemessenen Prozesse jeweils der Gleichung  $y = Q (1 - e^{-k \cdot t})$  folgen, worin  $Q$  den im einzelnen Kompartiment bei vollständiger Äquilibration erreichten Maximalwert darstellt.

#### Statistische Auswertung der Versuche:

Die in der Arbeit angegebenen Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) stellen das arithmetische Mittel von absoluten oder prozentual ausgedrückten Meßergebnissen dar. Als Streuungsmaß wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ ) berechnet. Die Anzahl der Einzelwerte wird mit  $n$  angegeben. Wenn eine Prüfung auf Unterschiede zwischen den Meßergebnissen erforderlich schien, wurde der Student-t-Test unter der Annahme einer vorliegenden Normalverteilung verwendet. Wurde der t-Vergleich zur Prüfung von Differenzen in einem bestimmten Kurvenabschnitt verwendet, so ist er nicht als Signifikanztest, sondern nur zur Schätzung einer möglichen Signifikanz verwendet worden. Als Grenzwert für einen signifikanten Unterschied wurde ein P-Wert von 0,05 angesehen.

Die Berechnungen erfolgten auf der Programma 101 im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz. Weitere Berechnungen wurden nach SNEDECOR (1950) und Wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (1968) vorgenommen.

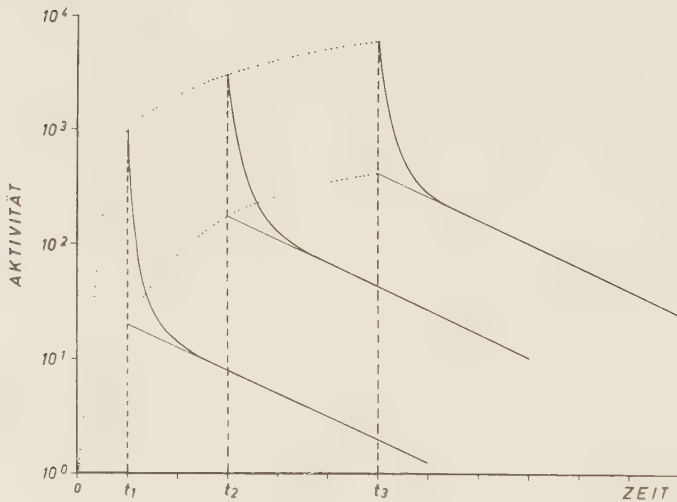


Abb. 2:

Schematische Darstellung der  $^{45}\text{Ca}$ -Kinetik für die Aufnahme in das langsame Kompartiment  $K_3$  (untere gepunktete Linie) und in das gesamte Herz (obere gepunktete Linie).

Dargestellt sind drei Entlade-Kurven nach verschiedenen  $^{45}\text{Ca}$ -Äquilibrationszeiten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

## Ergebnisse

### Funktionelle Charakterisierung der Präparate:

Die in den vorliegenden Untersuchungen erfaßten Funktionen der isolierten, isovolämisch perfundierten Meerschweinchenherzen stellten sich in der Regel nach ca. 10 min Perfusionsdauer auf Werte ein, die dann für den Rest der Versuchsdauer praktisch konstant beibehalten wurden (Tab. 1). Strophanthin ( $1,5 \times 10^{-7}$  M) steigerte unter diesen Bedingungen sowohl den intraventrikulären Druck als auch die Kontraktionsgeschwindigkeit auf nahezu den doppelten Kontrollwert. Versuche, in denen Anzeichen

Tab. 1:

Funktions-Charakteristika der isolierten Meerschweinchenherzen. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Versuchen.

| Meßgrößen                                                                         | Kontrollen |       |      |      | Strophanthin<br>$1,5 \times 10^{-7}$ M |       |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|------|------|----------------------------------------|-------|------|------|
| intraventrikulärer Druck<br>(mm Hg)                                               | 48         | $\pm$ | 4    | (8)  | 90                                     | $\pm$ | 12   | (15) |
| Kontraktionsgeschwindigkeit<br>(mm Hg/sec)                                        | 796        | $\pm$ | 101  | (8)  | 1490                                   | $\pm$ | 197  | (15) |
| Sauerstoffverbrauch<br>( $\frac{\mu\text{l O}_2}{\text{g TG} \cdot \text{min}}$ ) | 407        | $\pm$ | 53   | (7)  | 524                                    | $\pm$ | 27   | (6)  |
| pO <sub>2</sub> -venös (mm Hg)                                                    | 550        | $\pm$ | 48   | (10) | 388                                    | $\pm$ | 54   | (6)  |
| Wassergehalt (%)                                                                  | 80,65      | $\pm$ | 0,19 | (28) | 80,16                                  | $\pm$ | 0,18 | (19) |
| Inulinraum (%)                                                                    | 32,7       | $\pm$ | 1,1  | (27) | 34,4                                   | $\pm$ | 1,0  | (14) |

einer toxischen Strophanthinwirkung (Arrhythmien, Kontraktur) festzustellen waren, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Messungen der Sauerstoffspannung im venösen Coronarperfusat ergab in jedem Fall Werte über 300 mm Hg, so daß eine ausreichende Sauerstoffversorgung - trotz der unter Strophanthineinfluß zu verzeichnenden Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches - gewährleistet war. Hierauf weist auch die Konstanz des Wassergehaltes und des Inulinraumes hin, die eine Zusammenfassung aller nach verschiedenen Perfusionsperioden ermittelten Einzelwerten erlaubte.

#### Verhalten des myokardialen Ca-Haushaltes unter Kontrollbedingungen:

Die graphische Analyse der  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe aus 26 unterschiedlich lang mit  $^{45}\text{Ca}$ -haltiger Tyrodelösung äquilibrierten Meerschweinchenherzen ließ in jedem Fall 3 exponentielle Prozesse (mit Korrelationskoeffizienten der jeweils errechneten Regressionsgeraden von mehr als 0,9) erkennen, die sich sowohl in ihren Geschwindigkeitskonstanten ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ) als auch in ihrem Anteil ( $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ ) am Gesamt-Ca-Austausch deutlich unterschieden, wie das Beispiel in Abb. 1 zeigt. Im dargestellten Versuch ließ sich keine kinetische Trennung zwischen dem extracellulären und dem schnellaustauschenden cellulären Ca vornehmen. Die Größe  $K_1$  umfaßt deshalb die Summe dieser beiden Komponenten. Zur Bestimmung des tatsächlichen Anteils an schnellaustauschendem Ca ( $K_1$ ) wurde deshalb die im individuell ermittelten Dextranblauraum enthaltene Ca-Menge von diesem Wert ( $K_1$ ) subtrahiert. Ein Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe aus den einzelnen Fraktionen bei verschiedenen lang aufgeladenen Präparaten ergab keine Abhängigkeit dieser Werte von der Aufladedauer, so daß aus allen Versuchen gemeinsame Mittelwerte für die langsam und mittelschnell austauschenden Fraktionen errechnet werden konnten (Tab. 2), deren Halbwertszeiten  $17,99 \pm 0,94$  bzw.  $2,15 \pm 0,1$  min betrugen ( $n = 28$ ). Die Geschwindigkeit der am schnellsten austauschenden Ca-Fraktion ( $K_1$ ) war jedoch so hoch, daß sie durch die in 1-Minuten-Abständen vorgenommenen Aktivitätsmessungen nicht mit Sicherheit erfaßt werden konnte. Getrennte Messungen mit 10 sec-Sammelperioden während der ersten zwei Entlademinuten ergaben unter Kontrollbedingungen eine Halbwertszeit von  $15,5 \pm 1,0$  sec ( $n = 5$ ).

Tab. 2:

Geschwindigkeitskonstanten ( $\text{min}^{-1}$ ) des  $^{45}\text{Ca}$ -Umsatzes im mittelschnell ( $k_2$ ) und langsam ( $k_3$ ) austauschenden Ca-Kompartiment der Meerschweinchenherzen. Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Fehler des Mittelwertes aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Versuchen.

| Geschwindigkeitskonstanten ( $\text{min}^{-1}$ ) |       | Kontrollen                                                      | Strophanthin<br>$1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$                  |
|--------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| $^{45}\text{Ca}$ -Entladung                      | $k_2$ | $0,322 \pm 6,9 \quad (26)$                                      | $0,355 \pm 6,03 \quad (12)$                                     |
|                                                  | $k_3$ | $0,0385 \pm 0,74 \quad (26)$                                    | $0,0404 \pm 0,63 \quad (17)$                                    |
| $^{45}\text{Ca}$ -Aufladung                      | $k_2$ | $0,176 \pm \begin{smallmatrix} 0,63 \\ 0,61 \end{smallmatrix}$  | $0,216 \pm \begin{smallmatrix} 0,51 \\ 0,45 \end{smallmatrix}$  |
|                                                  | $k_3$ | $0,0753 \pm \begin{smallmatrix} 0,28 \\ 0,39 \end{smallmatrix}$ | $0,0753 \pm \begin{smallmatrix} 0,49 \\ 0,49 \end{smallmatrix}$ |

Die durch Extrapolation auf das jeweilige Aufladeende ermittelte Größe der unterschiedlich schnell austauschenden Ca-Fractionen nahm erwartungsgemäß mit zunehmender Aufladedauer zu (Abb. 3). Das langsam austauschende Kompartiment ( $K_3$ ) erreichte erst nach ca. 30 min ein Äquilibrium für den  $^{45}\text{Ca}$ -Umsatz, die mittelschnelle Komponente ( $K_2$ ) hatte dagegen bereits nach etwa 10 min nahezu den Endwert erreicht. Die am schnellsten austauschende Ca-Fraktion ( $K_1$ ) wies bereits nach 2 min aktiver Aufladung einen maximalen Markierungsgrad auf, die Aufnahmehalbwertszeit dürfte ähnlich wie bei der  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe unter 1 min liegen. Beim Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme in die beiden anderen Kompartimente (ermittelt aus den Regressionsgleichungen über die Einzelwerte der "Kompartimentsgröße" zu verschiedenen Aufladezeiten, angegeben mit dem 5%-Vertrauensbereich) fällt auf, daß die Aufnahme in das langsam austauschende Kompartiment

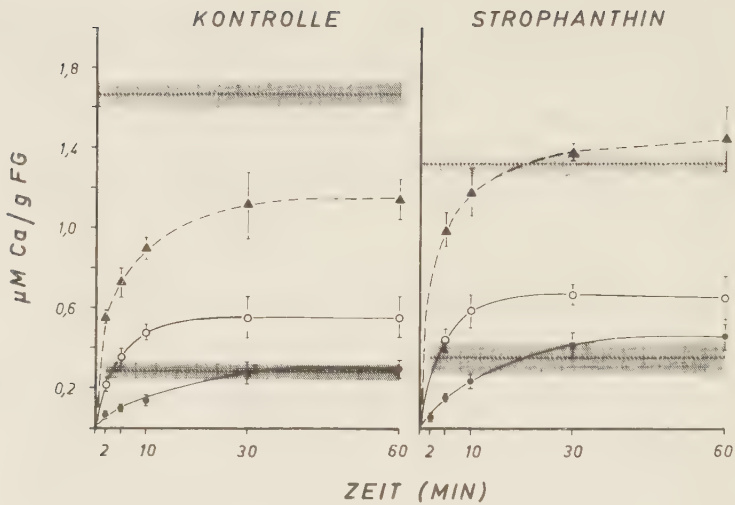


Abb. 3:

Aufnahme-Kinetik und absolute Größe der Ca-Kompartimente des isolierten Meerschweinchenherzens unter Kontrollbedingungen und unter dem Einfluß von Strophanthin ( $1,5 \times 10^{-7}$  M/l).

Auf der Ordinate ist der Ca-Gehalt in  $\mu\text{M/g FG}$ , auf der Abszisse die Zeit der  $^{45}\text{Ca}$ -Äquilibration angegeben.

Ca-Kompartimente  $K_1$  = untere horizontale gepunktete Linie,

$K_2$  = Kreise,  $K_3$  = Punkte, insgesamt ausgetauschtes Ca

( $\Sigma K_1, K_2, K_3$ ) = Dreiecke, Ca-Netto-Gehalt der Herzen = obere horizontale gepunktete Linie.

Angegeben sind Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen.

(Halbwertszeit =  $9,2 \pm 2,5$  min (n = 28) etwa doppelt so schnell erfolgt wie die Abgabe aus diesem Kompartiment, während die Austauschgeschwindigkeiten der mittelschnellen Fraktion in beiden Richtungen nahezu gleich ist (Aufnahmelhalbwertszeit =  $3,9 \pm 1,1$  min (n = 28).

Die Gesamtbilanz des myokardialen Ca-Umsatzes im Gleichgewichtszustand ergab für die Kompartimente  $K_1$  und  $K_3$  eine nahezu übereinstimmende Größe von rund  $0,3 \mu\text{M/g FG}$  (Tab. 3), dies entspricht jeweils ca. 18% des gesamten Muskel-Ca. Das Kompartiment  $K_2$  umfaßt mit rund  $0,5 \mu\text{M/g FG}$  den größten Teil des mit  $^{45}\text{Ca}$ -markierbaren Gewebe-Ca (ca. 33% des Gesamt-Ca). Somit sind im Mittel nach vollständiger Äquilibration unter Kontrollbedingungen insgesamt nur 68% des im Herzmuskel vorhandenen Ca austauschbar (Abb. 3). Das nichtaustauschbare Ca im Kompartiment  $K_4$  umfaßt ca.  $0,53 \mu\text{M/g FG}$ . Der Ca-Netto-Gehalt des Gewebes in Abhängigkeit von der Versuchsdauer konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, so daß ein gemeinsamer Mittelwert errechnet werden konnte (Tab. 3).

#### Beeinflussung des myokardialen Ca-Haushaltes durch Strophanthin:

Unter dem Einfluß einer positiv inotrop wirkenden (s. Tab. 1) Strophanthinkonzentration ( $1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$ ) konnten deutliche Veränderungen des Gesamt-Ca-Gehaltes und der Größe der Kompartimente  $K_3$  und  $K_4$  festgestellt werden (Tab. 3). Im Äquilibrium war die myokardiale Ca-Konzentration signifikant um ca. 20% vermindert ( $P < 1\%$ ), die Ca-Menge im langsam austauschenden Kompartiment  $K_3$  war um ca. 50% erhöht ( $P < 5\%$ ), dagegen blieb die Größe der Kompartimente  $K_1$  und  $K_2$  unverändert ( $P > 5\%$ ). Das unter Kontrollbedingungen nicht-austauschbare Ca im Kompartiment  $K_4$  war vollständig verschwunden (Tab. 3). Damit nahm bei Strophanthineinwirkung das gesamte myokardiale Ca am Umsatz teil.

Die Geschwindigkeitskonstanten des Ca-Austausches in den einzelnen Kompartimenten waren für beide Richtungen nicht signifikant gegenüber den Kontrollwerten verändert (Tab. 2).

| <sup>45</sup> Ca-Äquilibrierungszeit | K <sub>1</sub> | K <sub>2</sub> | K <sub>3</sub> | Σ K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub> , K <sub>3</sub> | K <sub>4</sub> | Ca-Netto |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------|----------|
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------|----------|

Kontrollen:

|    |                    |                   |                   |                   |                                 |
|----|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 2  | 0,212 ± 0,029 (5)  | 0,059 ± 0,005 (5) | 0,558 ± 0,035 (5) |                   |                                 |
| 5  | 0,352 ± 0,049 (6)  | 0,091 ± 0,009 (7) | 0,726 ± 0,053 (6) |                   |                                 |
| 10 | 0,287 ± 0,047 (26) | 0,482 ± 0,041 (6) | 0,128 ± 0,028 (6) | 0,896 ± 0,062 (6) | 0,704 ± 0,081 1,67 ± 0,060 (27) |
| 30 |                    | 0,552 ± 0,105 (2) | 0,276 ± 0,061 (2) | 1,112 ± 0,170 (2) |                                 |
| 60 |                    | 0,555 ± 0,098 (7) | 0,302 ± 0,042 (7) | 1,144 ± 0,101 (7) |                                 |

Strophanthin:  
(1,5 × 10<sup>-7</sup> M/l)

|    |                    |                   |                   |                   |                                 |
|----|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| 2  | -                  | 0,075 ± 0,014 (3) | -                 |                   |                                 |
| 5  | 0,439 ± 0,063 (4)  | 0,157 ± 0,017 (4) | 0,994 ± 0,097 (4) |                   |                                 |
| 10 | 0,358 ± 0,071 (18) | 0,587 ± 0,085 (4) | 0,235 ± 0,038 (4) | 1,179 ± 0,119 (4) | 0,024 ± 0,105 1,32 ± 0,065 (19) |
| 30 |                    | 0,664 ± 0,056 (4) | 0,414 ± 0,064 (5) | 1,385 ± 0,044 (4) |                                 |
| 60 |                    | 0,644 ± 0,130 (3) | 0,460 ± 0,069 (3) | 1,445 ± 0,185 (3) |                                 |

Tab. 3: Ca-Gehalt der verschiedenen schnell austauschenden Kompartimente K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> in µM/g FG bei verschiedenen <sup>45</sup>Ca-Äquilibrierungszeiten für die Kontrollen und die Strophanthin (1,5 × 10<sup>-7</sup> M/l) - behandelten isolierten Meer-schweinchenherzen. Angegeben sind die Mittelwerte und mittlere Fehler des Mittelwertes, sowie die Anzahl der Versuche in Klammern.

## D i s k u s s i o n

Das mechanische Verhalten des Herzmuskels wird nach Übereinstimmender Auffassung durch die intracelluläre Calciumionen-Konzentration bestimmt (Lit. LANGER 1968, WOOD et al. 1969). Die an den während des Kontraktionszyklus über einen weiten Konzentrationsbereich (ca.  $5 \times 10^{-7}$  bis  $10^{-5}$  M) ablaufenden Veränderungen der  $[Ca^{++}]_i$ , Erhöhung zur Kontraktion und Senkung zur Erschlaffung der Herzmuskelfaser, beteiligten Mechanismen sind bisher noch nicht restlos geklärt. Da der Ca-Austausch bei Kontraktion des Herzens wesentlich größer ist als in Ruhe (z.B. WINEGRAD et al. 1962, LANGER et al. 1963, NIEDERGERKE 1963, GROSSMAN et al. 1964), scheint der Erregung der Zellmembran eine wesentliche Bedeutung zuzukommen. Inzwischen konnte auch nachgewiesen werden, daß ein Ca-Einstrom aus dem Extracellulärraum während der Plateau-Phase des Aktionspotentials am Membranstrom beteiligt ist (REUTER 1967). Nach den Berechnungen einiger Autoren (WINEGRAD et al. 1962, NIEDERGERKE 1963, LANGER 1968) soll aber die Menge des aus dem Extracellulärraum in die Myokardzelle gelangenden Ca im Vergleich zur Anzahl der kontraktile Protein-Moleküle und in Hinsicht auf die entwickelte Kontraktionskraft nicht ausreichend sein, so daß eine zusätzliche Ca-Freisetzung aus intracellulären Speichern angenommen werden muß. Darüber hinaus ist bekannt, daß Kontraktionskraftsteigerungen durch verschiedene Maßnahmen (GROSSMAN et al. 1964, SCHOLZ 1970) nicht immer mit einer Erhöhung des Ca-Einstromes pro Kontraktion verbunden sind. Durch das Vorliegen mehrerer intracellulärer Ca-Speicher (sarkoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien, Membraninnen-seite) stellt die Regulation der  $[Ca^{++}]_i$  ein relativ komplexes Geschehen dar.

Nach Versuchen an isolierten subcellulären Strukturen (sarkoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien), Bestimmung der Markierbarkeit des cellulären Ca mit Isotopen-Methoden sowie elektrophysiologischen Studien wird heute folgende Hypothese der Regulation der für die Kontraktion unmittelbar wesentlichen  $[Ca^{++}]_i$  angenommen: Die

Depolarisation der Zellmembran führt gleichzeitig zu einem verstärkten Ca-Einstrom aus dem Extracellulärraum und zur Freisetzung von Ca aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und anderen intracellulären Ca-Bindungsstellen (wie z.B. der Zellmembran). Dadurch wird die  $[Ca^{++}]_i$  innerhalb kürzester Zeit von einem Bereich unterhalb der Schwellenkonzentration (ca.  $5 \times 10^{-7}$  M) auf ca.  $10^{-5}$  M erhöht. Gleichzeitig beginnt in Abhängigkeit von der Höhe der  $[Ca^{++}]_i$  die Elimination des Ca aus dem Myoplasma in das sarkoplasmatische Retikulum, dessen Transport-ATPasen-Aktivität direkt von der  $[Ca^{++}]_i$  abhängig ist (HASSELBACH 1963). Die vollständige Erschlaffung der Myofibrillen wird schließlich erreicht, wenn die  $[Ca^{++}]_i$  durch diesen Vorgang sowie evtl. die Rückbindung von Ca an andere intracelluläre Bindungsstellen wieder einen Wert von ca.  $5 \times 10^{-7}$  M unterschreitet.

Aus den geschilderten Vorstellungen über die Regulation der  $[Ca^{++}]_i$  ergeben sich zwei Konsequenzen: 1. Das an der Auslösung der Kontraktion beteiligte Ca scheint in mehreren, getrennten Fraktionen vorzuliegen, 2. Es kann nicht angenommen werden, daß das aus einer bestimmten Bindungsstelle bzw. Fraktion freigesetzte Ca auch wieder an diese zurückgebunden wird, d.h. es liegt wahrscheinlich keine einfache Wechselwirkung zwischen zwei Kompartimenten vor. Daher lassen sich Aussagen über die Beteiligung der einzelnen Ca-Fraktionen an der Regulation der  $[Ca^{++}]_i$  praktisch nur durch kinetische Studien unter weitgehend konstanten experimentellen Bedingungen an der intakten Myokardzelle erarbeiten. Es wurde deshalb zu den vorliegenden Untersuchungen neben der Konstanthaltung der wesentlichsten experimentellen Einflußgrößen (Frequenz, Temperatur, Untersuchungszeiten usw.) besonderer Wert auf die Güte der Präparate gelegt. Der oft erhobene Einwand der mangelnden Relevanz der an isolierten Organen erhobenen Befunde, deren Ursache in der zunehmenden Ödembildung bei längeren Untersuchungszeiten gesehen wird, konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Der Wassergehalt (ca. 80%) sowie der Inulinraum (ca. 33%) der Herzen am Versuchsende (ca. 2 h) entsprechen vollständig den bei kurzdauernder Perfusion erzielten Werten. Der Grund für das Fehlen der Ödembildung an unseren Präparaten dürfte in

der ausreichenden Sauerstoffversorgung der Herzen ( $PO_2$  immer über 300 Tor) zu suchen sein. Durch vorherige Heparinisierung der Tiere sowie besonders durch Filterung der Lösungen unmittelbar vor deren Einfließen in die Herzen konnte der Ausschluß einzelner Myokardbezirke von der Perfusion durch Thrombosierung kleiner Koronaräste verhindert werden. Dafür sprechen sowohl der geringe Druckaufwand von ca. 50 mm Hg zur Perfusion der Herzen mit über 10 ml/g FG  $\cdot$  min<sup>-1</sup> als auch die gute mechanische Leistungsfähigkeit der isolierten Herzen.

Da unter diesen relativ konstanten Bedingungen keine wesentlichen Veränderungen im Ca-Haushalt während der Untersuchungsperiode angenommen werden müssen, konnte aus der bei verschiedenen Äquilibrierungszeiten untersuchten <sup>45</sup>Ca-Entlade-Kinetik durch Extrapolation auf das Ende der Aufladezeit gleichzeitig die Kinetik der <sup>45</sup>Ca-Aufladung bestimmt werden.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (WINEGRAD et al. 1962, LANGER 1964, LANGER et al. 1963, 1967, SHELBURNE et al. 1967, TEIGER et al. 1967, BAILEY et al. 1968) wurden in der vorliegenden Untersuchung drei kinetisch definierte Kompartimente des cellulären Ca ermittelt, die im Äquilibrium insgesamt ca. 65% des Ca-Netto-Gehaltes entsprachen. Ein weiterer Teil des im Herzen vorhandenen Ca (ca. 35%) nahm unter Kontrollbedingungen nicht am Austausch mit dem angebotenen <sup>45</sup>Ca teil, d.h. er stellt ein zusätzliches Kompartiment dar. Das quantitativ größte Kompartiment ( $K_2$ ) enthielt im Äquilibrium ca. 0,55  $\mu$ M Ca/g FG und war damit doppelt so groß wie Kompartiment  $K_1$  oder  $K_3$ , die jeweils ca. 0,3  $\mu$ M Ca/g FG enthielten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel des Hundes (LANGER 1964), in denen vergleichbare Kompartimente untereinander nur sehr wenig differierten. Dieser Unterschied könnte darauf beruhen, daß bei der in diesen Versuchen erhöhten extracellulären Ca-Konzentration (5 mM/l), die Kompartimente  $K_1$  und  $K_3$  möglicherweise stärker zunehmen als das Kompartiment  $K_2$ , das bei steigender  $[Ca]_e$  ab 1 mM/l praktisch keine weitere Zunahme zeigt (BAILEY et al. 1968). Dies könnte auch die Ursache dafür sein, daß in den Untersuchungen

von LANGER (1964) der Teil des insgesamt am Austausch teilnehmenden Ca mit ca. 90% im Vergleich zu den vorliegenden Untersuchungen wesentlich größer war.

Die gefundenen Geschwindigkeiten der Ca-Abgabe aus den einzelnen cellulären Kompartimenten sind sehr gut mit den von LANGER u. Mitarb. (LANGER 1964, LANGER et al. 1963, 1967, SHELBORNE et al. 1967) für die von ihnen mitgeteilten Kompartimenten  $K_1$ ,  $K_2$  und  $K_3$  gefundenen Werten vergleichbar. Dagegen wurden von anderen Autoren (SABATINI-SMITH et al. 1967, BAILEY et al. 1968) für das Kompartiment  $K_2$ , das die engste Beziehung zur Kontraktionskraft haben soll (LÜLLMANN et al. 1962, WINEGRAD et al. 1962, LANGER et al. 1963, LANGER 1964, TEIGER et al. 1967, BAILEY et al. 1968) geringere Halbwertszeiten (unter 1 min) angegeben. Dieser Unterschied dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die  $^{45}\text{Ca}$ -Entladung aus den Herzmuskelpräparaten in diesen Untersuchungen bei herabgesetzter  $[\text{Ca}]_e$  erfolgte.

Ein Vergleich der Halbwertszeiten für die Aufnahme und Abgabe von  $^{45}\text{Ca}$  ergibt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Kompartimenten. Der Austausch des im Kompartiment  $K_3$  vorhandenen Ca gegen  $^{45}\text{Ca}$  erfolgt während der Aufladephase wesentlich schneller als die  $^{45}\text{Ca}$ -Abgabe in der Entlade-Periode. Umgekehrt wird dagegen das Kompartiment  $K_2$  langsamer gefüllt und schneller entleert. Dieses Verhalten deutet auf eine komplexe Beziehung zwischen den unterschiedlichen Ca-Kompartimenten der Herzmuskelzelle hin. Die Frage nach der Verknüpfung der Ca-Kompartimente in einem kinetischen Modell konnte aber bisher noch nicht befriedigend geklärt werden.

#### Einfluß von Strophanthin auf den Ca-Haushalt:

Die Ergebnisse der Untersuchung der Strophanthin-Wirkung zeigen besonders deutlich, daß nähere Aussagen über den Angriff einer positiv inotrop wirkenden Substanz am myokardialen Ca-Haushalt nur möglich sind, wenn neben der Bestimmung des Ca-Gesamt-Gehaltes eine quantitative Analyse sämtlicher Kompartimente des cellulären Ca durchgeführt wird.

Schon lange ist die enge Beziehung zwischen dem positiv inotropen Effekt der Herzglykoside und qualitativen Veränderungen im myokardialen Ca-Haushalt bekannt (Lit. GLYNN 1964, GREEFF 1963, KLAUS 1964). Diese Veränderungen bestehen in einer Zunahme der austauschbaren Ca-Fraktion in der Herzmuskelzelle (KLAUS et al. 1962, LÜLLMANN et al. 1962). Da dieser Effekt dosisabhängig ist und der kardiotonen Wirksamkeit verschiedener Glykoside zugeordnet werden kann (KLAUS 1967), wird in der Erhöhung des unmittelbar für die Kontraktion zur Verfügung stehenden, sog. "freien", Ca die Ursache des positiv inotropen Effektes der Glykoside gesehen (KLAUS 1964, 1967, NAYLER 1967). Jedoch ist das Zustandekommen der geänderten intracellulären Ca-Verteilung bisher unklar (KLAUS et al. 1969). Die Steigerung des Ca-Austausches unter Herzglykosiden wird nur an gereizten, nicht dagegen an ruhenden Herzmuskelpräparaten gefunden (Lit. KLAUS 1967). Im Gegensatz zu den Katecholaminen (REUTER 1965, 1966; GROSSMAN et al. 1964) kommt es jedoch unter Herzglykosiden nicht zu einer Zunahme des Ca-Einstromes im Verlaufe des Aktionspotentials (SCHOLZ 1970), so daß die Ursache der Digitaliswirkung an intracellulären Ca-Speichern gesucht werden muß. Dafür spricht auch die vorliegende Untersuchung, in der gezeigt werden konnte, daß die größten Veränderungen unter Strophanthin-Einwirkung in der am langsamsten austauschenden Ca-Fraktion, dem Kompartiment  $K_3$ , beobachtet werden können. Dieses Kompartiment wird offenbar auf Kosten des unter Kontrollbedingungen nicht oder nur sehr schwer austauschbaren Herzmuskel-Ca signifikant vergrößert. Dabei ist die Geschwindigkeit der Ca-Aufnahme oder Abgabe in diesem Kompartiment gegenüber den Kontrollen nicht verändert. Wie schon wiederholt bei Untersuchung der Herzglykoside beobachtet (KLAUS et al. 1962; SABATINI-SMITH et al. 1967), nahm auch in der vorliegenden Untersuchung der Ca-Gehalt der Herzen unter dem Einfluß von Strophanthin signifikant ab. Zur Erklärung dieses Effektes kann angenommen werden, daß das aus verschiedenen subcellulären Strukturen (Zellmembran, Sarkoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien) infolge der direkten Glykosidwirkung freigesetzte Ca (Lit. KLAUS et al. 1969) z.T. über die ungestörte aktive Ca-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum (KLAUS et al. 1969) die Zelle verläßt.

Da angenommen wird, daß Ca in der Zelle in einer Bindung an Phospholipiden vorliegt (CUTHBERT et al. 1967), könnte eine Veränderung dieser Bindung durch Strophanthin sowohl die Freisetzung als auch die Rückbindung von Ca an die subcellulären Bindungsorte erleichtern und damit die Ca-Austauschbarkeit zunehmen. Diese Vorstellung stützen Befunde, die in vitro an isolierten Phospholipiden aus Mitochondrien und Mikrosomen gleichermaßen eine vermehrte Austauschbarkeit von Ca bei unverändertem Ca-Netto-Gehalt durch Digitalis-Glykoside ergeben haben (KLAUS et al. 1968; ALPERMANN et al. 1970). Die celluläre Wirkung der Herzglykoside könnte daher darin bestehen, daß durch diese Substanzen die Intensität der Ca-Bindung in den Ca-Speichersystemen der Herzmuskelzelle vermindert wird und damit eine Umverteilung im myokardialen Ca-Haushalt zugunsten der unmittelbar für die Kontraktion zur Verfügung stehenden "freien" Ca-Ionen-Konzentration eintritt.

## Zusammenfassung

An isolierten, isovolämisch (10 ml/min) perfundierten Meerschweinchenherzen wurde bei konstanter Frequenz (2 Hz, 4 msec, 40 V) die  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme- und Abgabe-Kinetik unter Kontrollbedingungen ( $[\text{Ca}]_e$  0,9 mM) und bei Einwirkung von Strophanthin untersucht. Die gewählte Strophanthin-Konzentration von  $1,5 \times 10^{-7}$  M hatte ausschließlich positiv inotrope Wirkung, toxische Wirkungen (Arrhythmien oder Kontraktur) wurden nicht verzeichnet. Zur quantitativen Analyse des myokardialen Ca-Haushaltes wurde der Ca-Netto-Gehalt jedes Herzens am Versuchsende bestimmt und zur gemessenen  $^{45}\text{Ca}$ -Aktivität in Beziehung gesetzt.

Unter diesen Bedingungen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. In allen Versuchen wurden unabhängig von der Dauer der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufladungszeit bei Korrektur des Systemtotraumes durch Verfolgung der Eliminationskinetik von Dextranblau drei kinetisch definierte Kompartimente der  $^{45}\text{Ca}$ -Entladung gefunden.
2. Mit zunehmender  $^{45}\text{Ca}$ -Aufladedauer (2, 5, 10, 30 und 60 min) nahm der  $^{45}\text{Ca}$ -Gehalt in den einzelnen Kompartimenten sowohl unter Kontrollbedingungen als auch unter Strophanthin zu. Die Geschwindigkeiten der  $^{45}\text{Ca}$ -Aufnahme und -Abgabe der einzelnen Kompartimente zeigten keine Differenzen zwischen Kontrollbedingungen und Strophanthin-Einwirkung. Die Aufnahme-Halbwertszeit ( $t/2$ ) für das am schnellsten austauschende Kompartiment ( $K_1$ ) konnte aus methodischen Gründen nicht exakt bestimmt werden, lag aber in jedem Falle unter 2 min. Die mittlere Abgabe- $t/2$  dieses Kompartimentes betrug 15,5 - 1,0 sec. Die Aufnahme- $t/2$  von  $^{45}\text{Ca}$  in das langsam austauschende Kompartiment  $K_3$  war mit 9,2 min im Vergleich zur Abgabe  $t/2$  (17,99 min) etwa doppelt so schnell. Dagegen waren die Austauschgeschwindigkeiten der mittelschnellen Fraktion ( $K_2$ ) in beiden Richtungen mit 3,9 bzw. 2,2 min nahezu gleich.
3. Unter Kontrollbedingungen betrug der Ca-Gehalt im Äquilibrium in den Kompartimenten  $K_1$  und  $K_2$  mit ca. 0,3  $\mu\text{M/g}$  FG etwa 18% des

Gesamt-Ca. Der größte Teil des mit  $^{45}\text{Ca}$  markierbaren Gewebe-Ca (etwa 33%) wurde mit  $0,5 \mu\text{M/g}$  FG in  $\text{K}_2$  gefunden. Insgesamt nahm unter Kontrollbedingungen etwa 68% des myokardialen Ca am Austausch mit  $^{45}\text{Ca}$  teil.

4. Unter dem Einfluß von Strophanthin wurde der Ca-Netto-Gehalt des Herzmuskelgewebes signifikant um etwa 20% vermindert. Die Ca-Menge in  $\text{K}_3$  wurde um ca. 50% erhöht, dagegen in  $\text{K}_1$  und  $\text{K}_2$  nicht verändert. Das celluläre Ca wurde zu 100% unter Strophanthin austauschbar.
5. Die Ergebnisse werden eingehend in Hinsicht auf den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside diskutiert.

## L i t e r a t u r

ALPERMANN, H.G., H.G. GERBER, W. KLAUS u. R. KREBS:

Über die Beeinflussung der Ca-Aufnahme in Lipoidextrakte aus  
Mikrosomen und Mitochondrien des Herzens durch Digitoxigenin.  
Experientia (Basel) 1970

BAILEY, L.E. and P.E. DRESEL:

Correlation of contractile force with a calcium pool in the  
isolated cat heart. J.Gen.Physiol. 52, 969-982, 1968

CUTHBERT, A.W.:

Membrane lipids and drug action. Pharmacol.Rev. 19, 59-105, 1967

GEIGY, J.R. A.G., Pharma (Hrsg):

Wissenschaftliche Tabellen, 7.Aufl. 1968

GLYNN, J.M.:

The action of cardiac glycosides on ion movements. Pharmacol.Rev.  
16, 381-407, 1964

GREEFF, K.:

Zur Pharmakologie der herzwirksamen Glycoside. Klin.Physiol.  
1, 340-370, 1963

GROSSMANN, A. and R.E. FURCHGOTT:

The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated  
guinea-pig left auricle. J.Pharmacol.exp.Ther. 145, 162-172, 1964

HASSELBACH, W.:

Die Koppelung chemischer und mechanischer Reaktionen während  
Kontraktion und Erschlaffung des Muskels. Fortschr.Zool. 15, 1-91, 1963

HATTINGBERG, H.M. v., W. KLAUS, H. LÜLLMANN u. S. ZEPF:

Fluorometrische Bestimmung von Mikromengen Calcium im Muskelgewebe.  
Experientia (Basel) 22, 553-555, 1966

HOLLAND, W.C. and A. SEKUL:

Influence of  $K^+$  and  $Ca^{++}$  on the effect of ouabain on  $Ca^{45}$  entry and contracture in rabbit atria. J.Pharmacol.exp.Ther. 133, 288-294, 1961

KAVALER, F.:

Membrane depolarization as a cause of tension development in mammalian ventricular muscle. Am.J.Physiol. 197, 968-970, 1959

KAVALER, F.:

Uniformity of the contractile response of ventricular muscle in high-calcium Tyrods solution. Nature (Lond.) 196, 1104-1106, 1962

KLAUS, W.:

Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside. Z.nat.-med.Grundlagenforschung 2, 43-117, 1964

KLAUS, W.:

Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und seine Beeinflussung durch Narkotica. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Vol. 11, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967 p. 68

KLAUS, W.:

Comments on the role of cellular calcium in digitalis action. In: Factors Influencing Myocardial Contractility, Edit. R.D. Tanz, F. Kavalier and J. Roberts, Acad.Press, New York 1967, p. 533-540

KLAUS, W. u. G. KUSCHINSKY:

Über die Wirkung von Digitoxigenin auf den cellulären Calciumumsatz im Herzmuskelgewebe. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak. 244, 237-253, 1962

KLAUS, W., R. KREBS u. W. FLECK:

Eine verbesserte Methode zur gleichzeitigen Messung des Sauerstoffverbrauches und der mechanischen Aktivität isolierter Muskelpräparate. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 261, 93-101, 1968

KLAUS, W., H.G. ALPERMANN, H.G. GERBER u. R. KREBS:

In vitro-Untersuchungen über den Einfluß von Digitoxin auf die Aufnahme von Calcium in Lipidextrakte aus dem Herzmuskel. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 263, 230, 1968

KLAUS, W. and K.S. LEE:

Influence of cardiac glycosides on calcium binding in muscle subcellular components. J.Pharmacol.exp.Ther. 166, 68-76, 1969

KREBS, R., W. KLAUS u. CH. MENZ:

Kompartiment-Analyse des Ca-Umsatzes im isolierten Meerschweinchenherzen. Arch.Pharmacol. 266, 377-378, 1970

LANGER, G.A.:

Kinetic studies of calcium distribution in ventricular muscle of the dog. Circulation Res. 15, 393-405, 1964

LANGER, G.A.:

Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. Physiol.Rev. 48, 708-757, 1968

LANGER, G.A. and A.J. BRADY:

Calcium flux in the mammalian ventricular myocardium. J.Gen. Physiol. 46, 703-719, 1963

LANGER, G.A. and S.D. SERENA:

Relationship of calcium exchange to changes in length, tension, and work in heart muscle. Amer.J.Physiol. 213, 1125-1130, 1967

LÜLLMANN, H. and W.C. HOLLAND:

Influence of ouabain on an exchangeable calcium fraction, contractile force, and resting tension of guinea-pig atria. J.Pharmacol.exp.Ther. 137, 186-192, 1962

MORAD, M. and W. TRAUTWEIN:

The effect of the duration of the action potential on contraction in the mammalian heart muscle. Pflügers Arch. 299, 66-82, 1968

NAYLER, W.G.:

Ca<sup>++</sup> exchange in cardiac muscle: a basic mechanism of drug action.  
Am.Heart J. 73, 379-394, 1967

NIEDERGERKE, R.:

The rate of action of Ca ions on the contraction of the heart.  
J.Physiol. (Lond.) 158, 506-515, 1957

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractions. J.Physiol. (Lond.) 167, 515-550, 1963

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofes. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 251, 401-412, 1965

REUTER, H.:

Strom-Spannungsbeziehungen von Purkinje-Fasern bei verschiedenen extracellulären Ca-Konzentrationen und unter Adrenalineinwirkung. Pflügers Arch. 287, 357-367, 1966

REUTER, H.:

The dependence of slow inward current in Purkinje-fibres in the extracellular calcium-concentration. J.Physiol. (Lond.) 192, 479-492, 1967

REUTER, H. u. U. WOLLERT:

Über die Wirkung verschiedener sympathomimetischer Amine auf Kontraktionskraft und <sup>45</sup>Ca-Aufnahme isolierter Meerschweinchen-vorhöfe. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 258, 288-296, 1967

SCHOLZ, H.:

Elektrophysiologische und Isotopen-Versuche zur positiv inotropen Wirkung von Theophyllin, Adrenalin und Digitoxigenin am Warmblüterherzen. Habil.-Schrift, Mainz 1970

SHELBURNE, J.C., S.D. SERENA and G.A. LANGER:

The rate-tension staircase in rabbit ventricular muscle:  
relation to ionic exchange. Am.J.Physiol. 213, 1115-1124, 1967

SNEDECOR, G.W.:

Statistical methods. 4.Aufl. Ames, Iowa: The Iowa state college  
press 1950

SOLOMON, A.K.:

Compartmental methods of kinetic analysis. In: Mineral Metabolism,  
Edit. Comar, C.L. and F. Dronner, Acad.Press, New York 1960, sec.  
A, vol. 1, p. 119-167

TEIGER, D.G. and A. FARAH:

Ca movements in resting and stimulated isolated rabbit atria.  
J.Pharmacol.exp.Therap. 157, 8-18, 1967

WINEGRAD, S. and A.M. SHANES:

Ca flux and contractility in guinea pig atria. J.Gen.Physiol.  
45, 371-394, 1962

WOOD, E.H., R.L. HEPPNER and S. WEIDMANN:

Inotropic effects of electric currents. Circulation Res. 24,  
409-445, 1969

## Lebenslauf

Am 30.8.1937 wurde ich als Tochter des Baumeisters Karl Menz und seiner Ehefrau Berta, geb. Kühn, in Tambach-Dietharz/Thüringen geboren.

Von 1944 bis 1952 besuchte ich die Grundschule in Tambach-Dietharz. Anschließend war ich Schülerin der Arnoldi-Oberschule in Gotha und habe 1956 die Reifeprüfung bestanden.

Seit 1957 bin ich in der Bundesrepublik Deutschland und besuchte 1958 das Gymnasium in Giessen und habe dort die Ergänzungsprüfung zum DDR-Abitur abgelegt.

Von 1959 bis 1965 studierte ich an der Justus-Liebig-Universität in Giessen und Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. In Mainz habe ich 1965 das Medizinische Staatsexamen bestanden.

Die 2-jährige Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Diakonissenkrankenhaus in Bad-Ems, an den Städtischen Krankenanstalten in Wilhelmshaven und an der Universitätshautklinik in Mainz.

Meine Medizinalassistentenzeit verlängerte sich um 9 Monate wegen einer Virushepatitis.

1968 erhielt ich die Bestallung als Ärztin.

Von 1968 bis 1970 arbeitete ich als Assistentin am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und habe dort meine Promotionsarbeit beendet.

Die Facharztweiterbildung für Innere Medizin begann ich im Sommer 1970 am Herz-Jesu-Krankenhaus in Trier.

Seit Mai 1971 arbeite ich auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien in Iserlohn als Assistenzärztin.







